

**СУТ КИСЛОТАЛИ БАКТЕРИЯЛАРИНИНГ ГИПОГЛИКЕМИК  
ХУСУСИЯТЛАРИ****Бекмуродова Гуллола Амировна<sup>1</sup>, Имамалиев Бахтиёр Алишерович<sup>2</sup>,  
Миралимова Шахло Мирджамаловна<sup>3</sup>**<sup>1,3</sup>ЎзРФА Микробиология институти, [beegull@mail.ru](mailto:beegull@mail.ru)<sup>2</sup>ООО Научный центр «Med Standart»<https://doi.org/10.5281/zenodo.8353400>

**Аннотация.** Қандли диабет – сурункали метаболик касаллик бўлиб, у инсулин ишлаб чиқаришнинг камайиши ёки инсулин фаоллигининг бузилиши натижасида юзага келадиган доимий гипергликемия билан тавсифланади. Сут кислотали бактериялар ичак микробиотасини тартибга солиши, инсулин сезгирлигини ошириши ва аутоиммун жавобларни юмшатиши орқали диабет белгиларни камайтиради. Тадқиқотда фойдаланилган сут кислотали бактериялар диабетнинг алиментар, адреналин ва аллоксан моделларида гипогликемик таъсир кўрсатади. Улар 2-типуфа диабетда терапевтик қўшимчалар сифатида юкори салоҳиятга эга.

**Калит сўзлар:** қандли диабет, сут кислотали бактериялар, алиментар, адреналин, аллоксан диабет моделлари, гипогликемик фаоллик.

**Аннотация.** Сахарный диабет — хроническое метаболическое заболевание, характеризующееся стойкой гипергликемией, вызванной снижением выработки инсулина или нарушением активности инсулина. Молочнокислые бактерии уменьшают симптомы диабета, регулируя микробиоту кишечника, улучшая чувствительность к инсулину и смягчая аутоиммунные реакции. Лактобактерии, использованные в исследовании, показали гипогликемический эффект на трех моделях диабета: алиментарной, адреналиновой и аллоксановой. Они имеют высокий потенциал для использования в качестве терапевтической добавки при диабете 2 типа.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, молочнокислые бактерии, алиментарный, адреналиновая, аллоксановая модели диабета, гипогликемическая активность.

**Abstract.** Diabetes mellitus is a chronic metabolic disease characterized by persistent hyperglycemia caused by a decrease in insulin production or impaired insulin activity. Lactic acid bacteria may reduce the symptoms of diabetes by regulating the gut microbiota, improving insulin sensitivity, and mitigating autoimmune reactions. The lactic acid bacteria used in the study showed a hypoglycemic effect in different models of diabetes: alimentary, adrenalin and alloxan. They have high potential for use as a therapeutic supplement for type 2 diabetes.

**Keywords:** diabetes mellitus, lactic acid bacteria, alimentary, adrenaline, alloxan models of diabetes, hypoglycemic activity.

Қандли диабет – сурункали метаболик касаллик бўлиб, у инсулин ишлаб чиқаришнинг камайиши ёки инсулин фаоллигининг бузилиши натижасида юзага келадиган доимий гипергликемия билан тавсифланади. Қандли диабет билан оғриган беморларга инсулин секрецияси ва фаолияти бузилганлиги сабабли глюкоза гомеостази тартибга солинмайди. Бу эса инсон саломатлиги ва ижтимоий ривожланишига катта таъсир кўрсатади [Kuller et al., 2000].

Қандли диабетда глюкоза гомеостазининг бузилиши сабабли, биринчи навбатда қондаги глюкоза даражасини назорат қилиш учун дори воситалардан фойдаланишни талаб

қилади. Бугунги кунда қандли диабет ёки гипергликемияни даволашда перорал юбориладиган дори воситаларидан фойдаланиб келинади. Глюкоза даражасини пасайтирадиган дориларни танлаш 2-тоифа диабет билан оғриган инсонларнинг индивидуал ҳолатига, хусусан кўшимча касалликларнинг мавжудлигига, ёндош таъсирлар хавфидан келиб чиқиб белгиланади. Сўнги йилларда олиб борилган тадқиқотлар диабетни даволашда, олдини олишда ёки кечиктиришда ўзининг ажойиб ютуқларини берди. Аммо диабетни даволашда индивидуал ёндашув сабабли ҳалигача унверсал ва шу билан бирга безарар дори воситалари ишлаб чиқилмади. Бу янги терапевтик стратегия ишлаб чиқиш кераклигини, яъни ёндош таъсир кўрсатмайдиган ва самарали антидиабетик препаратга муҳтожлик мавжуд эканлигини англатади [Hutchins V., 2011 p-1157-68].

Одатда қандли диабет дорилар билан даволанса-да, пробиотиклар ёрдамида ичак микрофлорасини модуляция қилиш метаболик касалликларни, шу жумладан, диабетни зарарсизлантиришда муҳим омил бўлиши мумкин [Punthakee Z. 2018. S10–S15].

Биламизки, пробиотиклар - мезбон соғлиғига фойдали таъсир кўрсатадиган тирик микробиал жамоа (микробиоталар) бўлиб, бутун дунё буйлаб энг кўп қўлланиладиган озуқавий кўшимчадир [Reid G.2003. p-658-72., Ismaeel A.Y.2005.p-958-66., Clarke T.C.2015.p-2002-2012.].

Сўнги тадқиқотлар шуни кўрсатдики, пробиотиклар ичак микробиотасини тартибга солиш, инсулин сезgirлигини ошириш ва аутоиммун жавобларни юмшатиш орқали диабет белгиларни камайтиради [Tabrizi R. 2018. 329–342.]. Пробиотикларнинг биологик қиймати уларнинг нафақат ишлаб чиқарган маҳсулотига балки уларнинг таркибига кирадиган бактериялар гуруҳига ва уларнинг хусусиятларига ҳам боғлиқдир. Пробиотикларлар гуруҳига киритиладиган *Lactobacillus* авлодига мансуб бактериялар инсон организмга озуқавий, физиологик, микробиологик ва иммунологик таъсир кўрсатиши тасдиғини топган. Ушбу авлод вакиллари диабетни енгиллаштириш ёки олдини олишнинг муҳим стретегияси бўлиши мумкин, аммо яхши генетик барқарор ва мукамал функцияларга, хусусан, антиоксидант фаолликка, юқори гипогликемик хусусиятга, яъни  $\alpha$  –амилаза,  $\alpha$  – глюкоксидаза ва дипептидил пептидаза 4 ферментларини самарали ингибировчи таъсирга, пробиотик хусусиятларига эга токсик таъсир кўрсатмайдиган СКБ ларни ўрганиш муҳимдир.

Республика миқёсида олиб борилган тадқиқотлар, диабетнинг келиб чиқишида ичак микробиотасининг ўрни, диабетга чалинган беморларда ичак дисбактериозларини тузатиши, глюкоза толерантлигидаги бузилишлар ва маҳаллий манбалардан тайёрланган дори воситаларни қўллашга бағишланган. Аммо маҳаллий сут кислотали бактерия штаммларнинг гипогликемик хусусиятларини ўрганиш ва уларнинг қандли диабетнинг турли моделларида қўлланилиши буйича тадқиқотлар ўтказилмаган.

Ушбу ишнинг мақсади маҳаллий сут кислотали бактерияларнинг қандли диабетнинг турли моделларида гипогликемик таъсирини ўрганишдан иборат.

СКБ лардан *Apilactobacillus kunkeei* 1, *Lactiplantibacillus plantarum* TK1, *Lactiplantibacillus plantarum* KA3, *Enterococcus faecium* 1, *L. rhamnosus* 925, *E.durans* ва *L.plantarum* mal штаммлари диабетнинг алиментар моделида гипогликемик фаоллиги ўрганиш учун сараланди ва гипогликемик фаоллик кўрсатган штаммлар адреналин ва аллоксан моделларида ўрганилди.

Тадқиқотда (ҳар икки жинсга тегишли) оқ каламушлардан фойдаланилди. Каламушлар камида 10-14 кун давомида карантинда шароитда боқилди [А.В. Стефанова 2002.с-568., М.Д. Машковский 2002-1148 с.].

Фармакологик фаолликни баҳолаш мезони қон глюкоза даражасини меъёрлаштириш эди. Бунинг учун барча модел хайвонлари эфир ёрдамида беҳушлантирилди ва юрак соҳасидан қон олинди.

Қон зардобидаги глюкоза концентрацияси "Human GmbH" (Германия) томонидан ишлаб чиқарилган "HUMALYZER primus" (ярим автоматик) биокимёвий анализаторда, аниқланди.

Назорат сифатида қондаги глюкоза миқдорининг ўзгариши "Глукейр" антидиабетик дори воситаси кўрсаткичларига нисбатан солиштирилди.

**Алиментар диабет моделида пробиотик штаммларнинг гипогликемик фаолликни баҳолаш.** Алиментар диабет – парҳез ва овқатланиш билан боғлиқ диабет шакли бўлиб, гипергликемия билан характерланади. Ушбу моделда интраперитонеал киритилган глюкозанинг миқдорига пробиотикларнинг таъсири ўрганилди [А.Н. Миронова. 2012. – 944 с.].

**Адреналин диабет моделида СКБ штаммларининг гипогликемик фаолликни баҳолаш.** Биламизки, адреналинни парентериал юбориш гипергликемияга олиб келади [Машковский 2002. – 1148 с.]. Адреналин юборилишидан 30 минут олдин пробиотик бактерия штаммлари суспензиялари берилди.

Интакт гуруҳдан ташқари барча гуруҳ хайвонларга 0.0365% эритма шаклидаги адреналин 0.36 мг/кг дозада, 0.1 мл / 100 г ҳажмда интраперитонеал юборилди. 5 дақиқадан сўнгра, қондаги глюкоза миқдори ўлчанди.

**Аллоксанли диабет моделида СКБ штаммларининг гипогликемик фаолликни баҳолаш.** Хайвонлар тери остига 2% ли эритма шаклида 100 мг/кг (1 мл/200г) дозада аллоксан юборилди. Тўрт кун давомида аллоксан қўлланилгандан сўнг, 2 кун давомида пробиотиклар ва Глукейр дори препарати берилди.

**Олинган натижалар ва уларнинг таҳлили.** Диабетнинг алиментар моделида қўлланилган пробиотикларнинг барчаси глюкоза даражасини пасайтирди. Алиментар моделда текширилган 7 та пробиотик СКБ ларидан *A. kunkeei*, *L. plantarum* ТК 1, *L. plantarum* КА3 ва *E. faecium* 1 қон зардобида глюкоза миқдорини самарали пасайтирган ва юқори гипогликемик фаоллик кўрсатди [Bekmurodova G.A. 2021. p-2456-9119]. Қолган *L. rhamnosus* 925, *E.durans* ва *L.plantarum* mal гипогликемик фаоллик кузатилди, аммо ишончлисиз деб топилди (1-жадвал).

#### 1-жадвал

Алиментар диабет моделида қон зардобида  
глюкоза миқдори (ммоль/л) ( $M \pm tm$ ;  $p=0,05$ ;  $n=6$ )

Гуруҳлар	Доза, мг/кг	Қондаги глюкоза миқдори, (ммоль/л)	Самарадорлик кўрсаткичи %
Интакт		7,500 (6,1322 ÷ 8,8678)	-
Контроль		33,5180 (32,6234 ÷ 34,4126)	-
<i>A.kunkeei</i>	500	11,0140 (6,8850 ÷ 15,1430)	67,14
<i>A.kunkeei</i>	1000	7,5900 (5,0614 ÷ 10,1186)	77,36
<i>A.kunkeei</i>	1500	10,8060 (5,0637 ÷ 16,5483)	67,76
<i>L.plantarum</i> ТК1	500	7,7740 (7,1333 ÷ 8,4147)	76,81

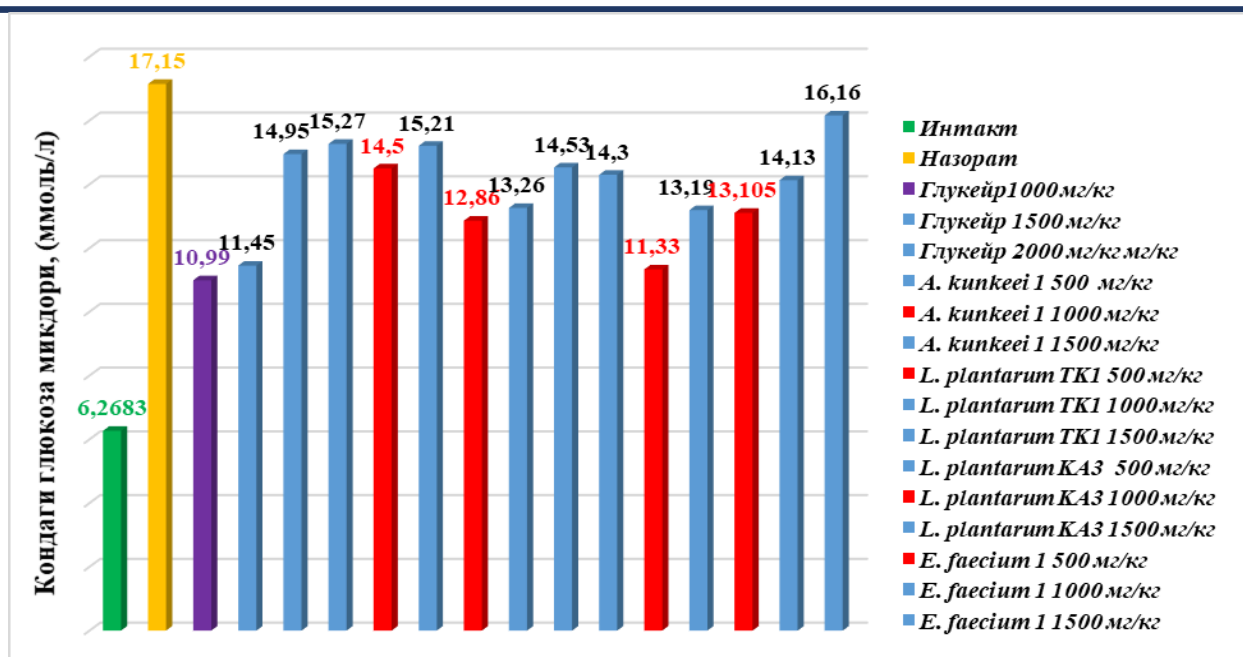
<i>L.plantarum TK1</i>	1000	6,8280 (5,3800 ÷ 8,2760)	79,63
<i>L.plantarum TK1</i>	1500	8,0580 (4,0943 ÷ 12,0217)	75,96
<i>L.plantarum KA3</i>	500	8,4780 (7,2477 ÷ 9,7083)	74,71
<i>L.plantarum KA3</i>	1000	8,5940 (7,2407 ÷ 9,9473)	74,36
<i>L.plantarum KA3</i>	1500	7,8600 (7,0646 ÷ 8,6554)	76,55
<i>E.faecium I</i>	500	7,7940 (6,5804 ÷ 9,0076)	76,75
<i>E.faecium I</i>	1000	7,8720 (6,9332 ÷ 8,8108)	76,51
<i>E.faecium I</i>	1500	9,3540 (5,7852 ÷ 12,9228)	72,09
<i>L. rhamnosus 925</i>	500	13,6840 (6,0848 ÷ 21,2832)	54,17
<i>L. rhamnosus 925</i>	1000	13,8880 (7,2155 ÷ 20,5605)	58,57
<i>L. rhamnosus 925</i>	1500	18,5700 (14,2880 ÷ 22,8520)	44,60
<i>E.durans</i>	500	25,8400 (18,7728 ÷ 32,9072)	28,87
<i>E.durans</i>	1000	22,2240 (17,7597 ÷ 26,6883)	33,7
<i>E.durans</i>	1500	21,0740 (12,6291 ÷ 29,5189)	37,13
<i>L.plantarum mal</i>	500	28,7980 (24,3590 ÷ 33,2370)	14,08
<i>L.plantarum mal</i>	1000	24,5400 (14,3909 ÷ 34,6891)	26,79
<i>L.plantarum mal</i>	1500	19,0000 (13,1100 ÷ 24,8900)	43,31

СКБ ларнинг диабетга таъсири давом этаётган соҳаси ҳисобланиб, янги изланишларни талаб қилади. Тадқиқотларда келтирилишича, *Lactobacillus acidophilus* ва *Lactobacillus casei* [Yadav H., 2007. pp - 62–68], *Lactobacillus plantarum* TN627 [Bejar W., 2013. pp - 4–11] штамларини сақлаган пробиотиклар диабетнинг алиментар моделида самарали таъсир кўрсатган. *L. casei* CCFM0412 глюкоза бардошлилигини ошириши, липид даражасини пасайтириши, иммунитетни тартибга солиши ва оксидатив стрессни камайтириши тадқиқотларда кузатилган [Chen P. 2014. pp - 1061–1068]. Олиб борилган тадқиқотимизда қон зардобидаги глюкоза даражасини пасайтириш даражаси 76,5 – 79,6% тенг бўлиб, бу қандли диабетда глюкоза бардошлилигини ортишига самарали таъсирга эгаллигини тасдиқлайди [Бекмуродова Г.А. 2020. p.53].

Алиментар моделда юқори гипогликемик фаоллик кўрсатган СКБ штамлари *A. kunkeei*, *L. plantarum TK 1*, *L. plantarum KA3* ва *E. faecium 1* сараланди ва кейинги моделларда гипогликемик фаоллиги ўрганилди.

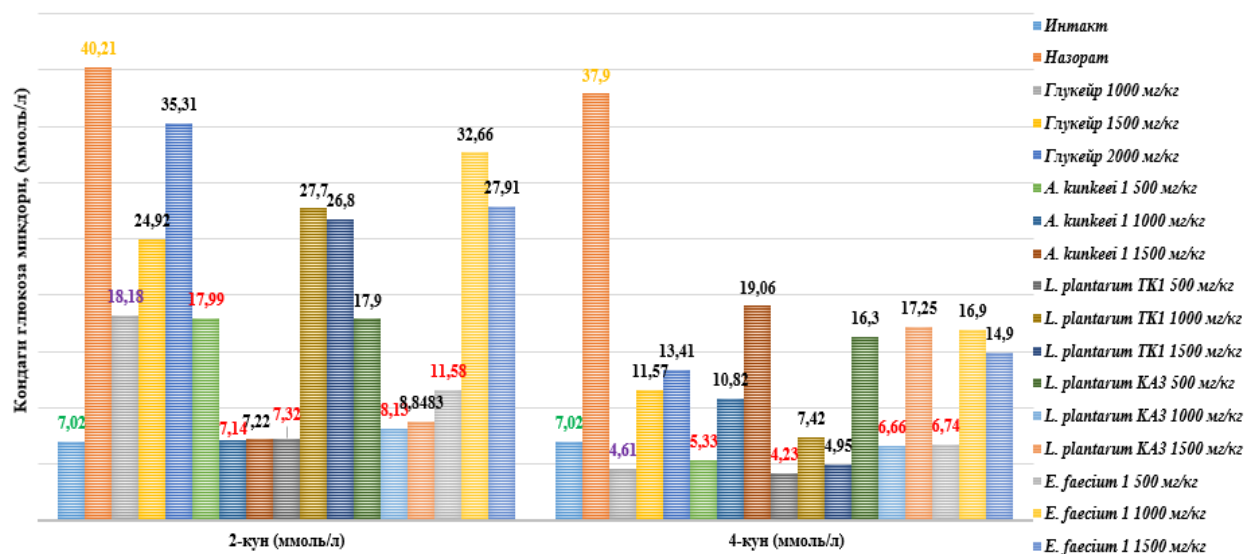
Диабетнинг адреналин моделида олинган натижалар таҳлилига кўра, *L. plantarum KA3* нинг кўрсаткичлари бактериялар орасида энг баланд (11,33мг/кг) ва унинг гипогликемик таъсири статистик жиҳатдан Глукейр кўрсаткичларидан (10,99мг/кг) деярли фарқланмайди. *L. plantarum TK 1* СКБ нинг кўрсаткичлари *L. plantarum KA3* дан пастрок бўлган ва 12,86 мг/кг ташкил қилган. Энг паст кўрсаткич *A. kunkeei* да намоён бўлган ва 14,5 мг/кг га тенг (2 - расм).

Биламизки, адреналин кенг тарқалган метаболик таъсирга эга гормон, дислипидемияни рағбатлантиради ва инсулин қаршилигини индукция қилади, аммо адреналинни тизимли юбориш жуда мураккаб гормонал ва метаболик синдромларни келтириб чиқариши мумкин [Gjedsted J. 2011 pp - 641-648]. Адабиёт материалларида пробиотикларнинг глюкоза гомеостазига ижобий таъсир кўрсатиши, ичак микробиотасини тартибга солиши, ичак гормонлари адреналин билан ўзаро таъсирлашиши тадқиқотларда тасдиқланган [Galland L. 2014 p-1261-72.]. Тадқиқотимизда текширилган барча штамлар қон зардобиде глюкоза миқдорини самарали пасайтириши, айнан ичак гормонларининг адреналин билан таъсирлашиши ҳисобида амалга оширилиши мумкинлигини кўрсатади.



2-расм. Адреналин диабет моделида қон зардобида глюкоза миқдори (ммоль/л) ( $M \pm tm$ ;  $p=0,05$ ;  $n=6$ )

Аллоксан меъда ости беги оролчаларининг бета хужайраларининг қисман деградацияси ва кейинчалик бу хужайралар томонидан ишлаб чиқариладиган инсулин миқдори ва сифатини бузишни ўз ичига олган механизм орқали диабетга олиб келади [Osasenaga M.I. 2017, Pages 365-374]. Аллоксанли дабет моделида олинган натижалар таҳлилига кўра, синовдан ўтказилган *A.kunkeei 1*, *L. plantarum TK1*, *L. plantarum KAZ*, *E. faecium 1* пробиотик шгамм намуналаридан *A.kunkeei 1* ва *L. plantarum TK1* қон зардобида глюкоза миқдорини пасайтириши солишгирма дори воситаси “Глукейр” кўрсаткичларига яқин, қолган иккита намуналар нисбатан паст кўрсаткични намоён қилди. Гипогликемик фаоллиги юқори шгамм деб, *L. plantarum TK1*, кейинги ўринларда қуйидаги кетма-кетлик буйича, *A.kunkeei 1*, *L. plantarum KAZ* ва *E. faecium* топилди (3-расм).



3-расм Аллоксанли диабет моделида қон зардобида глюкоза миқдори (ммоль/л) (2 кунлик) ( $M \pm tm$ ;  $p=0,05$ ;  $n=6$ )

Сут кислотали бактериялари диабетга қарши таъсирга эга, чунки ичакдан глюкоза сўрилиши доимий равишда камайтиради. [K. Honda et al.2012. p-10041-59., T. Kocsis et al. 2020. P-12148-65.]. Ҳамда СКБ лари томонидан ишлаб чиқарилган сут кислотаси [Eiteman M., 2015. p-850–861], ошқозон ичак тракти муҳитини рН даражасини пасайтиради. Бу кислотали муҳит  $\alpha$ -амилаза фаоллигини ингибирлаши мумкин, чунки фермент паст ишқорий муҳитда оптимал ишлай олади [Peyrot G.C., 2016. p-102].

Олиб борилган тадқиқотда текширилган барча штаммлар тур доирасида гипогликемик фаоллик кўрсатди.

**Хулоса.** Пробиотиклар диабетнинг моделларида гипогликемик таъсир кўрсатиши аниқланди. *A.kunkei 1*, *L. plantarum TK1*, *L. plantarum KAZ*, *E. faecium1* штаммлари диабетнинг 3 хил моделида кон зардобидаги глюкоза микдорини турли равишда камайтирди. Шунинг таъкидлаб ўтиш керакки, баъзи ҳолатларда самарадорлиги “Глукейр” дори воситаси таъсиридан қолишмади.

Пробиотик бактерияларнинг гипогликемик таъсиридан ташқари организм учун фойдали хусусиятларини ва безарарлигини инобатга олганда, диабет билан касалланган беморлар учун самарадор терапевтик қўшимча сифатида салоҳияти кучли восита бўлиши мумкинлиги аниқланди

## REFERENCES

1. Kuller L.H., P. Velentgas, J. Barzilay, N.J. Beauchamp, D.H. O'Leary, P.J. Savage. Diabetes mellitus: subclinical cardiovascular disease and risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 Mar; 20(3): p 823-9.
2. Hutchins V., Zhang B, Fleurence RL, Krishnarajah G, Graham J. A systematic review of adherence, treatment satisfaction and costs, in fixed-dose combination regimens in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2011 Jun;27(6):1157-68.
3. Punthakee Z., Goldenberg R, Katz P (2018) Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Can J Diabetes* 42:S10–S15
4. Reid G., Jass J., Sebulsky MT, McCormick JK. Potential uses of probiotics in clinical practice. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16(4):658–72.
5. Ismaeel A.Y., Botta GA. Probiotics: facts and myths. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11(12):958–66.
6. Bekmurodova G.A., Amirsaidova D. I, Miralimova Sh. M., and Imamaliyev B. A. The Hypoglycemic Activity of Lactic Acid Bacteria Isolated From Medicinal Plants Of Uzbekistan And Their Probiotic Potential // *Jurnal of Pharmaceutcal research international* 33(60B): 445-457, 22 december 2021; Article no.JPRI. 79979
7. Clarke T.C., Black LI, Stussman B.J., Barnes P.M., Nahin RL. Trends in the use of complementary health approaches among adults: United States, 2002–2012. *Natl Health Stat Report.* 2015(79):1–16
8. Tabrizi R., Moosazadeh M, Lankarani K.B., Akbari M., Heydari S.T., Kolahdooz F., Asemi Z (2018) The effects of synbiotic supplementation on glucose metabolism and lipid profiles in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Probiotics Antimicro* 10:329–342
9. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. – 14-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая Волна»: Издатель С.Б. Дивов, 2002. – 1148 с.

10. Миронова А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
11. Стефанова А.В. Доклинические исследования лекарственных средств (методические рекомендации). – Киев: Авицена, 2002. – 568 с.
12. Honda K. *et al.* Anti-diabetic effects of lactic acid bacteria in normal and type 2 diabetic mice J Clin Biochem Nutr 2012. p- p-10041-59.
13. Kocsis T. *et al.* Probiotics have beneficial metabolic effects in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized clinical trials Sci Rep 2020. P-12148-65
14. Yadav H., Jain S, Sinha PR (2007) Antidiabetic effect of probiotic dahi containing *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* in high fructose fed rats. Nutrition 23(1):62–68
15. Bejar W., Hamden K, Ben Salah R, Chouayekh H (2013) *Lactobacillus plantarum* TN627 significantly reduces complications of alloxan-induced diabetes in rats. Anaerobe 24:4–11
16. Chen P, Zhang Q, Dang H et al (2014) Antidiabetic effect of *Lactobacillus casei* CCFM0412 on mice with type 2 diabetes induced by a high-fat diet and streptozotocin. Nutrition 30(9):1061–1068
17. Бекмуродова Г.А. Амирсаидова Д. А., Выпова Н.Л., Миралимова Ш. М. Гипогликемический потенциал пробиотических бактерий // Международная дистанционная научно-практическая конференция “Integration into the world and connection of sciences”, Боку, Азарбайжан. 2020., октябр. p.53
18. Gjedsted J., M. Buhl, S. Nielsen, O. Schmitz, E. T. Vestergaard, E. Tønnesen, N. Møller/ Effects of adrenaline on lactate, glucose, lipid and protein metabolism in the placebo controlled bilaterally perfused human leg// J Acta Physiologica 202- jild , 4- son, 2011 yil avgust, 641-648
19. Osasenaga M. I., Abiola Mohammed Adeosun, Oluseyi Adeboye Akinloye, Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies, Medicina, Volume 53, Issue 6, 2017, Pages 365-374
20. Galland L. The gut microbiome and the brain. J Med Food. 2014 Dec;17(12):1261-72